

25

## Cyclic adhesion inhibitors

Patent Number: ☐ US6127335

Publication  
date: 2000-10-03

Inventor(s): GOODMAN SIMON (DE); KESSLER HORST (DE); JONCZYK ALFRED (DE); KOPPITZ  
MARCUS (DE); DIEFENBACH BEATE (DE)

Applicant(s): MERCK PATENT GMBH

Requested  
Patent: ☐ DE19613933

Application  
Number: US19990155721 19990408

Priority Number  
(s): DE19961013933 19960406; WO1997EP01657 19970402

IPC  
Classification: A61K38/12; C07K5/12

EC  
Classification: C07K7/64, C07K14/75

Equivalents: AU2568897, ☐ AU717496, BR9708530, CN1218478, CZ9803203, ☐ EP0904285  
(WO9738009), B1, ES2183159T, HU9903631, JP2000510102T, KR2000005210,  
NO984667, PL329154, PT904285T, ☐ RU2184121, SK136498, ☐ WO9738009,  
ZA9702843

### Abstract

PCT No. PCT/EP97/01657 Sec. 371 Date Apr. 8, 1999 Sec. 102(e) Date Apr. 8, 1999 PCT Filed Apr. 2, 1997 PCT Pub. No. WO97/38009 PCT Pub. Date Oct. 16, 1997 The invention concerns cyclopeptides of formula (I): Cyclo-(Arg-Gly-Asp-X-Y) in which X is Cha, Nal, Phe, 2-R1-Phe, 3-R1-Phe, 4-R1-Phe, homo-Phe, Phg, Thi, Trp, Tyr or derivatives of Tyr, whereby the OH group can be etherified by alkyl groups containing 1-18 C-atoms and the amino-acid groups given can also be derivatives, R1 is NH2, NO2, I, Br, Cl, F, alkyl with 1-18 C-atoms, Ar, Ar-O or 3H, Y is Gly in which the alpha N-atom may be substituted by R2 and/or the alpha C-atom may be substituted by R3 and/or R4, with the provision that Gly has at least one of the substituents specified, Ar is phenyl which may be substituted by one or two of groups NH2, NO2, I, Br, Cl, F, alkyl with 1-6 C-atoms or 3H, R2, R3 or R4, independently of each other, are alkyl with 1-18 C-atoms or R2 and R3 or R3 and R4 together in each case are a branched or unbranched alkylene chain with 3 to 18 C-atoms so that either the alpha N-atom or the alpha C-atom together with the alkylene chain, or the alpha C-atom alone, forms a ring with alkylene chain, whereby, when optically active amino-acid or amino-acid-derivative groups are involved, both the D- and the L-form are included, plus derivatives, in particular the beta -ester of aspartic acid or N-guanidine acyl derivatives of arginine or prodrug as well as their physiologically acceptable salts. These compounds act as integrin inhibitors and may be used particularly for the prophylaxis and treatment of circulatory and angiogenic conditions and microbial infections as well as in tumor therapy.

Data supplied from the esp@cenet database - I2



①9 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

⑫ Off nl gungsschrift  
⑩ DE 196 13 933 A 1

⑤1 Int. Cl.<sup>6</sup>:  
C 07 K 5/12  
A 61 K 38/12  
C 07 K 1/22

②1 Aktenzeichen: 196 13 933.3  
②2 Anmeldetag: 6. 4. 96  
④3 Offenlegungstag: 9. 10. 97

DE 196 13 933 A 1

⑦1 Anmelder:  
Merck Patent GmbH, 64293 Darmstadt, DE

⑦2 Erfinder:  
Jonczyk, Alfred, Dr., 84295 Darmstadt, DE;  
Goodman, Simon L., Dr., 64286 Darmstadt, DE;  
Diefenbach, Beate, Dr., 64289 Darmstadt, DE;  
Kessler, Horst, Prof., 85748 Garching, DE; Koppitz,  
Marcus, Dr., 85748 Garching, DE

⑤4 Cyclische Adhäsionsinhibitoren

⑤7 Die Erfindung betrifft neue Cyclopeptide der Formel I  
Cyclo-(Arg-Gly-Asp-X-Y)

wirken als Integrin-Inhibitoren und können ...

worin

X Cha, NaI, Phe, 2-R<sup>1</sup>-Phe, 3-R<sup>1</sup>-Phe, 4-R<sup>1</sup>-Phe, homo-Phe,  
Phg, Thi, Trp, Tyr oder Derivate von Tyr, wobei die OH-Grup-  
pe durch Alkylreste mit 1-18 C-Atomen verethert sein kann,  
und wobei die genannten Aminosäurereste auch zusätzlich  
derivatisiert sein können,

R<sup>1</sup> NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, I, Br, Cl, F, Alkyl mit 1-18 C-Atomen, Ar, Ar-O  
oder <sup>3</sup>H,

Y Gly, wobei das α-N-Atom durch R<sup>2</sup> und/oder das α-C-  
Atom durch R<sup>3</sup> und/oder R<sup>4</sup> substituiert sein kann, mit der  
Maßgabe, daß Gly mindestens einfach in der angegebenen  
Weise substituiert ist,

Ar Phenyl, welches gegebenenfalls ein- oder zweifach durch  
NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, I, Br, Cl, F, Alkyl mit 1-8 C-Atomen oder <sup>3</sup>H  
substituiert sein kann,

R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> oder R<sup>4</sup> jeweils unabhängig voneinander Alkyl mit 1-18  
C-Atomen, oder aber R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> oder R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> jeweils  
zusammen auch eine verzweigte oder unverzweigte Alkyl-  
kette mit 3 bis 18 C-Atomen, so daß dabei entweder das  
α-N-Atom und das α-C-Atom zusammen mit der Alkylket-  
te oder das α-C-Atom allein mit der Alkylkette einen Ring  
bildet, bedeuten, wobei, sofern es sich um Reste optisch  
aktiver Aminosäuren und Aminosäurederivate handelt, so-  
wohl die D- als auch die L-Formen eingeschlossen sind, und  
Derivate, insbesondere Asparaginsäure-β-ester oder N-Gua-  
nidin-acyl-Derivate des Arginins, Prodrugs, sowie deren  
physiologisch unbedenkliche Salze. Diese Verbindungen

DE 196 13 933 A 1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

BUNDESDRUCKEREI 08. 97 702 041/353

15/24